Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. W. D. Keidel

Wirkung des Kanamycins auf die Kurzzeitadaption des Katzengehörs

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Jürgen Theissing
aus Erlangen

1962
Erlangen

D 29 1963 № 87

Dekan: Professor Dr. A. Windorfer

Referent: Professor Dr. W. D. Keidel

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 11. 1962

Sonderdruck

ZEITSCHRIFT FÜR
LARYNGOLOGIE · RHINOLOGIE · OTOLOGIE
UND IHRE GRENZGEBIETE

42. Jahrgang | Stuttgart, im März 1963 | Heft 3

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. W. D. Keidel)

Wirkung des Kanamycins auf die Kurzzeitadaptation des Katzengehörs*

Von *J. Theissing*

Mit 9 Abbildungen

* D 29

Die große therapeutische Wirksamkeit der Antibiotika hat ihnen zu einer extrem großen Verbreitung verholfen. Parallel hierzu ist die wissenschaftliche Durchforschung dieser Substanzen gestiegen. Stand dabei zunächst im Mittelpunkt der Bemühungen die Darstellung neuer Substanzen mit verändertem Wirkungsspektrum, so hat sich in letzter Zeit das Hauptinteresse der Pharmakologie und Toxikologie der Antibiotika zugewandt, wobei besonders die Reihe der basischen Streptomyces-Antibiotika hervortritt. Neben dem Interesse an der Toxikologie dieser Substanzen aus Gründen der maximalen therapeutischen Dosis, hat man sich neuerlich auch physiologischerseits diesen Stoffen wegen der sich aus der organspezifischen Toxizität herleitenden Möglichkeit selektiver Ausschaltung einzelner Organstrukturen zugewandt; insbesondere ist die ototoxische Wirkung dieser Pharmaka zur Analyse der Sinneszellphysiologie des Ohres durch funktionelle Trennung der inneren und äußeren Haarzellen durch selektive Schädigungsschwelle verwandt worden, ähnlich der Methodik der Teilstoffwechselvergiftung durch Monojodessigsäure in der Muskelphysiologie.

Diese Gruppe, aus Streptomyceten gewonnen, umfaßt neben Streptomycin als wesentlichstem Vertreter Neo-, Vio- und Kanamycin sowie Vankomycin, Framycetin, Paromomycin und einige neue weniger bekannte Wirkstoffe. In ihrer chemischen Struktur noch nicht überall restlos abgeklärt steht im Vordergrund der pharmakologischen Wirkung die Tuberkulostase, die allerdings bei den einzelnen Mitgliedern der Gruppe sehr verschieden ausgeprägt ist; daneben werden sie mit Erfolg bei der Bekämpfung von mit anderen Antibioticis nicht angreifbaren gram – und + Keimen verwandt.

Die therapeutische Anwendbarkeit dieser Pharmaka erhält durch teilweise ausgeprägte toxische Nebenerscheinungen eine Grenze. Dabei haben alle Angehörigen der Gruppe prinzipiell die gleichen toxischen Angriffspunkte, jedoch bestehen hinsichtlich vorherrschender Schädigung und hinsichtlich schädlicher Dosis große Unterschiede. In zeitlicher Folge treten akute, semichronische und chronische Schäden auf.

Akute und semichronische Toxizität

Die akuten Störungen, nur nach i. v. Applikation auftretend, zeigen im Tierexperiment eine Vergiftung, die mit Erregungszuständen beginnt und in Lähmung endet, wobei unter Atemstillstand der Tod eintritt. Biochemische Analysen des Blutes zeigen hierbei ein Absinken des Anteils des ionisierten Kalziums bei erhaltenem Gesamt-

kalziumspiegel; daneben tritt eine Vermehrung von Serotonin und Heparin auf. Man nimmt an, daß im Vordergrund dieser Störung der kalziprive Mechanismus steht und erklärt ihn durch Bindung des Kalciumions an das Antibiotikum.

Für die Klinik von untergeordneter Bedeutung ist die semichronische Toxizität, bei der es im Tierexperiment unter Verschlechterung des Allgemeinbefindens im Verlauf von Wochen zum Tode kommt. Die Ursache dafür konnte bislang nicht restlos abgeklärt werden, nachgewiesen ist allerdings, daß es zu einer Hemmung der Enzyme und enzymatisch gesteuerter Vorgänge mit entsprechenden sekundären Störungen kommt.

Chronische, organspezifische Toxizität

Sind akute und semichronische Toxizität nicht an ein einzelnes anatomisches Organ bzw. Organsystem gebunden, so tritt bei der chronischen Toxizität ganz die Organspezifität in den Vordergrund, wobei es sich hauptsächlich um Störungen der Nieren und des neuralen Systems einschließlich seiner Sinnesorgane, insbesondere des statoakustischen Apparates, handelt. Dabei ist bekannt, daß die basischen Antibiotika mit ringständigen basischen Gruppen eine besondere Affinität zum Nervus octavus aufweisen, während basische Antibiotika mit primären Aminogruppen ausgeprägt nephrotoxisch sind.

Bei den Substanzen mit Affinität zum Nervus VIII läßt sich feststellen, daß der eine Teil dieser Substanzen bevorzugt den vestibulären Anteil, der andere Teil den cochleären bevorzugt schädigt, ohne daß hierbei allerdings bislang eine Korrelation zum chemischen Aufbau möglich ist. Während so das Streptomycin eine ausgeprägte vestibulotoxische Wirkung zeigt und erst in zweiter Linie cochleotoxisch ist, steht bei dem 1957 durch *Umezawa* entdeckten Kanamycin die cochleotoxische Wirkung ebenso wie bei Neomycin im Vordergrund. Der Mechanismus dieser Schädigung ist bislang noch ungeklärt. *Higginbotham, Morikubo* und andere nehmen an, daß saure Substrate des ZNS direkt in vivo mit den basischen Antibioticis reagieren.

Vestibuläre Ausfälle

Die ototoxische Wirkung von Streptomycin wurde erstmals 1945 von *Hinshaw* und *Feldmann* bei 34 mit SM behandelten Patienten festgestellt. Man fand vestibuläre und cochleäre Schäden. *Molitor* forderte, daß die vestibuläre Schädigung entweder durch Ausfälle im Labyrinth oder im Cerebellum ausgelöst ist. Durch die große praktische Bedeutung angefacht, schließt sich an diese erste Mitteilung eine Fülle klinischer Beobachtungen und experimenteller Untersuchungen teils histologischer teils physiologischer Art an. Im Vordergrund der Problemstellung stand zunächst die anatomische Lokalisation des Schadens, die aus klinischen Untersuchungen nicht eindeutig bestimmbar ist. Hauptsymptom der klinischen Ausfallserscheinungen sind Kopfschmerzen, Ohrensausen und Erbrechen sowie Schwindel, Gang- und Haltungsstörung und Schwerhörigkeit. Histologische Untersuchungen konnten bislang die Frage nicht eindeutig klären, wo die Störung sitzt. Klinisch lassen sich dagegen bei den in der Literatur beschriebenen Fällen von vestibulären Störungen nach SM lediglich quantitative Ergebnisse mit üblichen Untersuchungsmethoden gewinnen *(Mittermeier, Rubin, Montandon)*. Histologisch findet ein Teil der Untersucher periphere Läsionen *(Caussé, Berg,*

Hawkins, Rüedi u. a.), andere stellen zentrale Läsionen fest *(Winston, Christensen)*, während *Neumann* und *Neubert* sich für eine kombinierte peripher-zentrale Schädigung entscheiden.

Cochleäre Ausfälle

Ähnlich der vestibulären Störung herrscht über die Lokalisation der Schädigung bei Cochlearmanifestation keine Einigkeit. Klinisch wird berichtet, daß zunächst bei hohen Frequenzen eine Schwellenerhöhung auftritt, später werden auch mittlere und tiefere Frequenzen betroffen *(Fowler* und *Seligmann)*. Außerdem geht voran oder begleitet ein Tinnitus *(Hawkins)*. Auch unter Verwendung überschwelliger Hörprüfmethoden läßt sich über die Lokalisation nichts Sicheres sagen; *Hawkins* stellt im Falle des Kanamycins ein Fehlen des Recruitments fest und vermutet daraus einen kombiniert labyrinthären-retrolabyrinthären Schaden.

Auch histologische Untersuchungen an Katzen, Meerschweinchen und Ratten bringen bei verschiedenen Untersuchern abweichende Ergebnisse. Während zum Beispiel *Christensen* am Meerschweinchen nach SM Degenerationen der rhombencephalen Cochleariskerne findet, bei intaktem Ganglionspirale und intakten Sinnesepithelien, beschrieben *Hawkins, Rüedi, Riskaer, Caussé* u. a. bei verschiedenen Versuchstierarten Degenerationen der inneren und äußeren Haarzellen des Cortiorganes. Im einzelnen teilen *Neumann* und *Neubert* mit, daß die histologischen Veränderungen hauptsächlich in der 2. und 3. Windung der Schnecke beim Meerschweinchen liegen. *Rüedi* und Mitarbeiter fanden am Meerschweinchen Degenerationen in den basalen Windungen der Schnecke, an der Stria vascularis und am Nervus acusticus; dabei wurde der Beginn der Veränderungen in den äußeren Haarzellen gefunden. *Hawkins* beschreibt an der Katze die ersten Degenerationen ebenfalls an den äußeren Haarzellen, denen dann die inneren folgen bis zur kompletten Degeneration des Cortiorganes und des Ganglion spirale. Diese Untersuchungen beziehen sich auf SM-Schäden, sie sind, nur quantitativ verschieden ausgeprägt, auch bei den anderen basischen Antibiotika vorhanden. *Neubert* und *Neumann* nehmen an, da sie nur geringgradige periphere Störungen bei großem Funktionsausfall finden, daß kombiniert peripher-zentrale Störungen vorliegen. Für diese Ansicht spricht sich neuerdings auch *Hawkins* aus, der sich auf Untersuchungen von *Rossi* bezieht, der die divergenten Ergebnisse durch Dosierungsunterschiede erklärt und sowohl periphere als auch zentrale histologische Veränderungen nachweist, wobei er bei niedriger Dosierung hauptsächlich zentrale Schäden fand. In gleicher Richtung deuten auch Ergebnisse von *Rüedi*, der bei einer ersten Untersuchung nur zentrale Veränderungen feststellte, während er bei einer späteren Nachprüfung seiner Ergebnisse bei wesentlich erhöhter Dosierung fast ausschließlich periphere Schäden nachweisen konnte. Zur Beurteilung der in der Literatur beschriebenen Resultate ist nicht unwesentlich zu wissen, ob die Gesamtdosis intermittierend oder kontinuierlich zugeführt wurde, da, wie *Neumann* und *Neubert* zeigten, die Störungen im Beginn zunächst rückbildungsfähig sind. Diese Veränderungen sind, wie oben erwähnt, zunächst für SM beschrieben. Sie treten prinzipiell gleichartig bei den übrigen Vertretern der basischen Antibiotika auf, allerdings mit dem Unterschied, daß Kanamycin und Neomycin cochleotoxischer sind als das mehr vestibulotoxische SM, allerdings mit Schwankungen von Tierspezies zu Tierspezies.

Funktionelle experimentelle Ausfälle
Prüfung durch Hörreflexe

Im Tierexperiment hat man sich auch bemüht, die funktionellen Ausfälle darzustellen. Man fand bei Verwendung bedingter und unbedingter Hörreflexe nach einschlägiger Behandlung eine Erhöhung der zur Auslösung dieser Reflexe notwendigen Schallstärkenschwelle, bis zum völligen Ausfall dieser Reflexe bei praktischer Ertaubung. (*Curvoisier, Gourevitsch, Hack* und *Hawkins, Osterberg* u. a.). Durch diese Experimente war allerdings nur ein Nachweis der Funktionsstörung ohne Lokalisationsmöglichkeit zu erbringen. Hierüber gaben erst die Ableitungen der einzelnen beim Hören auftretenden Potentiale im Verlaufe der Hörbahn Aufschluß.

Elektrophysiologische Untersuchung

Die bislang beim Hören bekannten Potentiale sind die Cochlearmicrophonics (CM), die Nervenaktionspotentiale und der Bestandsstrom sowie die evoked potentials und die summating potentials. Die Entstehung dieser Potentiale soll kurz dargestellt werden.

Nach der Schalleitung im Mittelohr und der Schallverleitung im Innenohr kommt es über eine Auslenkung der Basilarmembran zu einer mechanischen Bewegung der Hörhärchen, zur Sinneszellerregung. Es tritt dabei durch die Hörhärchenbewegung bedingt ein Leckionenstrom vom Zellinnern nach außen auf; der in Ruhe vorhandene Bestandsstrom, der mit Energieaufwand gegen das Zelläußere erhalten wird, ändert sich; es entsteht im Zellinnern das Generatorpotential. Begleiterscheinungen des Leckionenstromes sind wahrscheinlich die CM, welche als erste elektrische Erscheinung am Ohr aufgefunden wurden. Mit der Ausbildung des Generatorpotentials ist der mechanische Reiz in Erregung transformiert. Das Generatorpotential zeigt, wie *Ratliff* für das Auge zeigen konnte, zunächst ein initiales Überschießen und sinkt anschließend auf einen niedrigeren statischen Wert ab. Dieser Wert ist logarithmisch abhängig von der Reizstärke. Der Erregungsstoffwechsel – also das Generatorpotential der Sinneszelle – steuert die Durchlässigkeit der Membran des ersten *Ranvier*schen Schnürringes der abführenden Nervenfaser. Nach einer Schwellenüberschreitung des Generatorpotentials hat diese funktionelle Membran die Eigenschaft nach Art von Kippschwingungen periodische Durchlässigkeitsänderungen zu erzeugen, die aus einem kurzzeitigen Zusammenbruch des Ruhepotentials, Umladung der Membran und Wiederaufbau des Ruhepotentials bestehen. Als Zeichen dieser Erregung des Nerven lassen sich mit Mikroelektroden spikes vom Nerven ableiten. Die Häufigkeit dieser Aktionspotentiale ist linear von der Größe des Generatorpotentials abhängig; durch diese Umformung liegt die Information über die Reizgröße jetzt aber nicht wie in der Sinneszelle stufenlos analog, sondern diskret analog verschlüsselt – Pulsfrequenz-moduliert – vor. Die Nerveneinzelfaser gehorcht dem „Alles-oder-Nichts"-Gesetz (A.o.N.G.); leitet man von einer einzelnen Faser ab, so ist die Potentialhöhe immer gleich und lediglich die Potentialhäufigkeit stellt den Informationsinhalt – codiert – dar. Leitet man die Potentiale von der Gesamtheit der Nervenfasern ab, so erreicht man eine Summation, die das A.o.N.G. nicht mehr ersehen läßt, dementsprechend über die Häufigkeit der Einzelpotentiale nur aus der Gesamtpotentialhöhe Rückschlüsse ziehen läßt. Zur Darstellung dieser Summen-Nervenaktionspotentiale (NAP) ist akustisch ein Knack erforderlich, da nur so, wie *Davis, Rosenblith*-Gruppe u. a. zeigten, eine Synchronisation der Einzelpotentiale unter Umformung des S-förmigen Integrals der unterschiedlichen Schwellen in eine Stufenlinie möglich ist; elektrisch verwendet man dazu Rechteckimpulse.

In dieser kodierten Form gelangt die Information im Nerven zum cerebrum. Neben der bekannten spezifischen Leitungsbahn zur akustischen Hirnrinde – Cochleariskern – Vierhügel – Corpus geniculatum – ist von *Magoun* auch noch außerdem eine sogenannte unspezifische Leitungsbahn, die über die Formatio reticularis führt, nachgewiesen worden. In diesen beiden Bahnen wird vermutlich die Information pulsfrequenzmoduliert geleitet. In der zentralen

Hörrinde, der primären und der sekundären Hörrinde also, wird sie wieder dekodiert. Die Bahnverläufe von der Peripherie zum Zentrum verlaufen sowohl divergierend – d. h. aufgesplittert – als auch konvergierend. Bei weitem überwiegt allerdings die Divergenz, so daß die Erregung einer einzelnen peripheren Zelle zur Erregung mehrerer Rindenzellen führt. Leitet man von einem derartig gleichzeitig erregten Rindenareal ab, unter Verwendung von Makroelektroden, so erhält man die für das Zentrum charakteristischen evoked slow potentials, die etwa 20 bis 30 ms dauern, im Gegensatz zu einer Dauer von einer ms der spikes. Diese Potentiale entstehen durch zeitliche und örtliche Summation der einzelnen spikes der präsynaptischen Faser.

Sowohl periphere wie zentrale Potentiale zeigen ein typisches Verhalten: Nach längerer Reizeinwirkung sinkt ihre Höhe ab – sie adaptieren. Dieser Vorgang der Adaptation ist von anderen Sinnesorganen und aus psychoakustischen Versuchen am Ohr bekannt. So wird ein länger dauernder Ton vom Ohr als in der Lautstärke abnehmend empfunden. Elektrophysiologisch wurde dieser Vorgang erstmals an der Amplitudenabnahme der peripheren Summen-NAP nach längerer Reizeinwirkung gezeigt *(Rosenblith)*. Man kann zwei Arten von Adaptation nachweisen; einmal an der Einzelfaser eine Abnahme der Impulszahl/m, andererseits am Summen-NAP eine Abnahme gleichzeitig erregter Elemente, was eine Amplitudenabnahme bewirkt.

Von diesen, bei der Reizung des Hörorgans ableitbaren Potentialen, sind bislang am häufigsten nach SM-Schäden die CM tierexperimentell untersucht. Als erste faßbare Ausfallerscheinung beschreiben die Untersucher *(Hawkins, Davis, Tyberghein)* ein Absinken der CM, denen später die Summen-NAP folgen. Ein bevorzugter Ausfall einer Frequenz läßt sich nicht feststellen. *Davis* findet bei seinen Versuchen außerdem, daß das Bestandspotential ebenso wie das von ihm entdeckte Summatingpotential unbeeinflußt sind; er verwendet allerdings eine besondere Applikationsart, indem er 4 Tage vor seiner Untersuchung SM in die Bulla des Meerschweinchens spritzt. Bei Betrachtung der von ihm gewonnenen Kurven fiel *Keidel* außerdem auf, daß die normalerweise vorhandene doppelgipfelige Steilheit des Kurvenverlaufes nach SM einer Eingipflichkeit weicht.

Die verschiedenen Antibiotika zeigen allerdings wechselnde Ergebnisse. So werden durch DSM, wie *Hawkins* zeigte, zuerst die NAP und anschließend erst die CM unterdrückt. Auch über Unterschiede bei verschiedenen Tierarten bei gleichem Antibiotikum wird berichtet *(Mückter)*.

Noch nicht untersuchte elektrophysiologische Phänomene: Evoked slow potentials und Adaptation

Nicht untersucht ist bislang, wie aus obiger Zusammenstellung hervorgeht, das Verhalten der zentralen Potentiale sowie das Adaptationsverhalten der peripheren und zentralen Potentiale. Dabei stellt einerseits die Adaptation für das Hören unter Normalbedingungen einen wesentlichen Faktor dar, andererseits ist zur Beurteilung der Hörstörung nicht nur die Veränderung im Bereich der peripheren Informationskodierung, sondern auch die Veränderung im zentralen Bereich von Bedeutung, zumal dann daraus auch Rückschlüsse auf eine zentrale Mitbeteiligung bei der Schädigung gezogen werden können.

Über den Entstehungsort der Adaptation herrscht bislang noch keine völlige Einigkeit. Vor allem im englischen Schrifttum wird ihre Entstehung im Nerven gesucht. Im deutschen und amerikanischen Schrifttum herrscht die *Ranke*sche Auffassung der Entstehung der Adaptation im peripheren Sinnesorgan vor, für die es eine Reihe experimenteller Nachweise gibt. In psychoakustischen Versuchen konnte zunächst *v. Békésy*

zeigen, daß bei längerem Anbieten eines Tones von bestimmter Frequenz dieser an Lautheit abnimmt. Diese Lautheitsabnahme bestand aber nicht nur für die Reizfrequenz, sondern auch für die dicht darüber und darunter liegenden Frequenzen, woraus geschlossen wurde, daß die Adaptation im peripheren Sinnesorgan ihren Ausgang nehme, da die Frequenzaufteilung im Sinnesorgan bzw. Reizverleitungsorgan und nicht im Nerven zu suchen ist. *Ranke* vertritt die Auffassung, daß dieser Vorgang der Adaptation im Bereich der Sinnesorgane weder Eigenschaft der zentralen Verarbeitung noch Folge der Informationsleitung und Erregungsverarbeitung im peripheren Nerven sei, sondern in der Sinneszelle seine Ursache habe. Durch einen Reiz wird zunächst ein Bildungsstoffwechsel von Erregungssubstanz eingeleitet, dem mit zeitlicher Latenz ein Rückbildungsstoffwechsel folgt. Dadurch kommt es also zuerst zu einer überschießenden Bildung von Erregungssubstanz und dementsprechend zu einem überschießenden Generatorpotential, was bei der Ableitung der Einzel-NAP, gemäß der oben erwähnten linearen Abhängigkeit der NAP-Häufigkeit vom Generatorpotential, eine überschießende Häufigkeit der NAP oder bei Ableitung der Summen-NAP, eine überschießende Amplitude bewirkt, daran anschließend setzt eine Übergangsperiode ein, bedingt durch das Auftreten des Rückbildungsstoffwechsels, und anschließend stellt sich ein Fließgleichgewicht zwischen beiden Vorgängen ein, welchem bei Ableitung der Summen-NAP der SS entspricht. Der analog verschlüsselte Informationsinhalt des Sinneszellstoffwechsels wird nach dieser *Ranke*schen Deutung in der Bildungsgeschwindigkeit des Erregungsstoffes und nicht in seiner Konzentration gefunden.

Die Adaptation im Bereich der Sinnesorgane ist zunächst als Ermüdung aufgefaßt worden. Dieser Anschauung trat *Ranke* mit seiner Theorie entgegen, daß die Adaptation keine unvermeidbare Inkonstanz der als Meßwandler betrachteten Sinneswerkzeuge darstelle, sondern daß das Wesen der Adaptation darin besteht, daß für eine augenblicklich vorhandene Reizstärke die optimale Unterschiedsempfindlichkeit eingestellt wird. Zu dieser Auffassung kam *Ranke* durch *v. Békésys* Feststellung, daß nach Absetzung eines länger angebotenen Ermüdungstones die Kurvenabstände der Kurven gleicher Lautheit geringer wurden als vor der Adaptation; diese Kurven gaben Anlaß zu der erwähnten Deutung, daß im adaptierten Zustand die Unterschiedsempfindlichkeit des Ohres gegenüber dem nicht adaptierten Zustand angehoben ist. Diese Theorie ist experimentell weiter gefestigt worden durch die Untersuchungen von *Keidel* und Mitarbeitern, die die Unterschiedsschwelle für das Richtungshören bei der Katze im adaptierten Zustand niedriger fanden als im nicht adaptierten Zustand. Sie fanden bei der Messung der Rindenpotentiale eine deutliche Versteilung der Amplitudenzunahme der zentralen Potentiale im adaptierten Zustand als Ausdruck der Schwellenherabsetzung gegenüber dem nicht adaptierten Zustand. Die ersten quantitativen Aussagen über die periphere Adaptation sowie der erstmalige Nachweis der zentralen Adaptation sind durch die Untersuchungen von *Keidel, Kiang* und *Frishkopf* gemacht worden. Die Untersucher haben dabei durch die sogenannten Adaptationsfächer graphisch die Abhängigkeit der Adaptation von ihren Parametern, der Lautstärke und der Reizfolgefrequenz aufgezeigt. Außerdem zeigen sie, daß die Dauer der Übergangsperiode von Overshoot zum steady state abhängig ist von der Elektrodenlage, der Narkosetiefe und der Reizfolgefrequenz der Rechteckimpulse, die zur Darstellung der Summen-NAP erforderlich sind.

Außer dieser peripheren Adaptation wird eine einkommende Information einer zentralen, von der Peripherie unabhängigen Adaptation unterworfen. Während die Peripherie bei Reizfolgefrequenzen um 100/" erstmals Adaptation zeigt, ist im Zentrum schon bei rr 2/" Adaptation nachweisbar *(Keidel)*. Neben dieser Besonderheit fällt bei der zentralen Adaptation außerdem noch bei mittleren und höheren Intensitäten periodisches Schwanken des steady state auf, wobei die Periode sich in reziproker Abhängigkeit von rr und Intensität zwischen 3 und 5 " bewegt *(Keidel)*. Mit Zunahme der Narkosetiefe schwindet allerdings diese Periodizität. Der Entstehungsort und der Mechanismus dieser zentralen Adaptation ist noch nicht eindeutig geklärt. Man geht nicht fehl in der Annahme, daß ursächliche Bildungs- und Rückbildungsvorgänge von Erregungssubstanz, wie sie für die Peripherie gefordert werden, an zentralen subkortikalen Schaltzellen sowie den Rindenzellen stattfinden; ein Einfluß der peripheren Adaptation auf die Zentrale ist jedenfalls ausgeschlossen, da die zentrale Adaptation lange vor der peripheren Adaptation (bezogen auf rr) auftritt und *Keidel* und Mitarbeiter die Veränderung der zentralen Adaptation durch lokale Strychningaben auf die Rindenzellen zeigen konnten.

In der vorliegenden Arbeit soll nun die Einwirkung von Kanamycin auf peripheres und zentrales Adaptationsverhalten geprüft werden. Kanamycin schädigt zunächst den Cochlearisapparat *(Hawkins, Lagler* u. a.). Am Menschen fallen zunächst hohe Frequenzen aus, wobei gleichzeitig Tinnitus auftritt. Es findet sich kein rectruitment, audiologisch findet sich ein gemischter Typ mit vorwiegend retrolabyrinthärer Schwerhörigkeit. Interessant ist, daß im Gegensatz zu anderen basischen Antibioticis bei Kanamycin nach Absetzen der Medikation die Hörstörung stationär bleibt. An der Katze fand sich histologisch überall ein Fehlen der inneren Haarzellen, während die äußeren teilweise erhalten sind *(Hawkins)*. Allerdings konnte nicht sicher gesagt werden, welche der beiden Zellarten zuerst am Degenerationsprozeß teilnimmt. Zusätzlich waren die Kerne des Ganglion spirale nach 50tägiger Medikation mit 200 mg/kg Kanamycin A Sulfat teilweise pyknotisch. Elektrophysiologisch waren die CM verschwunden, während die NAP auf niedrige Ausschläge absanken. *Hawkins* schließt hieraus auf die oben erwähnte kombinierte labyrinthäre – retrolabyrinthäre Schädigung.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, anhand der Adaptationsfächer von Peripherie und Zentrum und ihrer statistisch gesicherten Abweichung von der Norm nach Kanamycin, vom Funktionellen her Stellung zum Schädigungsort zu nehmen. Aus dem oben über den Entstehungsmechanismus der Adaptation Gesagten geht hervor, daß aus einer Änderung des Adaptationsverhaltens nach Kanamycin Rückschlüsse auf die Störung der Stoffwechselvorgänge in der Sinneszelle gezogen werden können. Zugleich ist es damit möglich gewesen einen weiteren Nachweis dafür zu erbringen, daß der Vorgang der Adaptation gemäß der *Ranke*schen Theorie in wesentlichen Teilen im peripheren Sinnesorgan gesucht werden muß.

Methodik

Operative Technik

Zur Untersuchung dieser Frage wurden die elektrischen Reizäquivalente der Peripherie, die CM und die Summen-NAP, sowie die des Zentrums, die evoked slow potentials der zentralen Hörarea A 1 dargestellt und gemessen. Zum Versuch wurden Katzen gewählt. Die Tiere – es handelte sich dabei um mindestens 1,3 kg schwere Exemplare – wurden zur Darstellung der Ableitestellen narkotisiert und operiert. Als Narkotikum wurde Dial in der Dosierung 0,5 ccm/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht.

Nach vorausgegangener Tracheotomie und Einführung eines Trachealtubus wurde von einem von der Stirn bis zum Nacken reichenden Hautschnitt aus unter teilweiser Durchtrennung der

oberflächlichen Nackenmuskulatur der Gehörgang und die Bulla mastoidea aufgesucht und freipräpariert. Die dünne Knochenlamelle der Bulla mastoidea wurde mit einer feinen Knochenzange weitgehend entfernt und somit der hintere Wall des runden Fensters, von wo aus sich die CM und Summen-NAP am günstigsten ableiten lassen, zugänglich gemacht. Um die spätere Schallzuleitung mit einem Glasrohr, auf die noch genauer eingegangen wird, zu ermöglichen, wurde der Gehörgang freipräpariert und etwa 1 cm vor dem Trommelfell geschlitzt. Anschließend wurde mit einem Raspatorium die Schädelkalotte freigeschoben und mit einem elektrischen Bohrer in der Okzipitalschuppe ein Bohrloch angelegt. Von dieser Trepanationsstelle aus wurde nach Abschluß der Registrierung der peripheren Potentiale die zentrale Hörrinde durch Erweiterung der Öffnung mit einer Knochenzange in fronto-temporaler Richtung aufgesucht und unter Anhebung und Spaltung der Dura freigelegt.

Versuchsanordnung

Zur Ableitung der Potentiale wurde das operierte Tier zum Schutz gegen akustische und elektrische Störungen in eine als Faraday-Käfig ausgebildete schallgedämpfte Kammer gebracht. Als Schallquelle, wie man sie bei einer gezielten Potentialableitung benötigt, diente für die Peripherie ein magnetischer Kopfhörer, der zur Vermeidung elektrischer Einstreuung auf die Ableiteelektroden in einer Messingabschirmung untergebracht war. Über einen kurzen Plastikansatz und ein etwa 3 cm langes Glasrohr, das in den Schlitz des Gehörganges, dessen Anlegung oben beschrieben wurde, eingebunden war, wurde die Koppelung der Schallquelle mit dem Ohr vorgenommen. Die zur Gewinnung von Summen-NAP erforderlichen Clicks wurden durch Rechteckimpulse erzeugt. Dazu wurde als Rechteckgenerator ein Siemens-Neuroton verwendet; von dort wurden die Impulse über einen Leistungsverstärker (Dynacord) und einen in dB geeichten Abschwächer auf den Kopfhörer geleitet. Es befand sich dabei die gesamte Anordnung bis zum Kopfhörer außerhalb der schallarmen Kammer. Zur Ableitung der CM, für deren Darstellung sich Sinustöne am besten eignen, trat an die Stelle des Rechteckgenerators ein R-C-Sinusgenerator (R+S). Zur Gewinnung der Hirnpotentiale wurde mit der Rechteckanordnung gereizt, lediglich trat an die Stelle des Kopfhörers eine Druckkammer, die über einen 30 cm langen Plastikschlauch dem der Ableiteseite kontralateralen Gehörgang angekoppelt war.

Zur Ableitung der peripheren Potentiale wurden bipolare Makroelektroden verwendet, von denen die differente auf den hinteren Wall des runden Fensters aufgesetzt wurde, wobei im Einzelfall durch Veränderung der Elektrodenposition immer der Ort mit der größten Potentialamplitude zur Registrierung gesucht wurde. Die Elektroden bestanden aus $^1/_2$ mm starken Kupferdrähten mit zugeschliffener Silberspitze und einer 10 cm langen Kanüle als Abschirmung und Halterung, die gegeneinander mit Isolierlack isoliert waren. Die nicht abgeschirmte Spitze überragte das Kanülenende um einen halben cm. Die Fixation und Bewegung der Elektroden erfolgte über einen Mikromanipulator (Leitz). Von den Elektroden gingen abgeschirmte Kabel auf einen in der Schallkammer befindlichen Differentialvorverstärker (Tektronix 122), dem, wieder außerhalb der Kammer, ein Beobachtungs- und Registrieroszillograph (Tektronix 502) nachgeschaltet wurde, von dem mit einer Zeiß-Frequentofotkamera photooptisch registriert wurde. Bei der Gewinnung der evoked slow potentials trat an die Stelle der bipolaren abgeschirmten Elektroden eine nicht abgeschirmte unipolare Platindrahtelektrode von 0,1 mm Durchmesser, die in der Hörregion A 1 angelegt wurde. Die Erdung des Tieres geschah in beiden Fällen durch Einbringung eines Silberbleches mit Erdleitung in die Nackenmuskulatur (Abb. 1).

Da für die Darstellung der Adaptation erforderlich ist, die Registrierung nach vorangegangener Ruhe durchzuführen, wurde die Schallauslösung durch ein Dreifachrelais vorgenommen, das gleichzeitig den Oszillographen sowie die Kamera, zeitlich allerdings mit kleinen Latenzen gegeneinander, auslöst.

Versuchsdurchführung

Zur Gewinnung der Adaptationsfächer *(Keidel)* der NAP wurde jeweils mit verschiedenen Reizfolgefrequenzen und jeweils verschiedenen Lautstärken gereizt. Schematisch wurden die NAP bei rr 25, 50, 100, 200 und 400 bei maximaler Schallstärke, entsprechend 5 Volt am Lautsprecher, und jeweils immer 10 dB abgeschwächt bis zur Schwelle geprüft und registriert. Dabei wurde die Horizontalablenkung des Oszillographen derart gewählt, daß immer ein Zeitgang

von 0,5" photographiert werden konnte, um so die Adaptation optisch festzuhalten. Dadurch entstehen Hüllkurven (Abb. 2). Außerdem wurde mit schneller Ablenkung auch ein – nicht adaptiertes – einzelnes Summen-NAP registriert. Bei der Gewinnung der Hirnpotentiale wurde ähnlich verfahren, jedoch wurde wegen der schon bei wesentlich niedrigeren Reizfolgefrequenzen einsetzenden Adaptation jeweils mit rr 5, 10, 20 und 40 gereizt und dementsprechend die Oszillographenablenkung und Registrierzeit auf 5" eingestellt (Abb. 4).

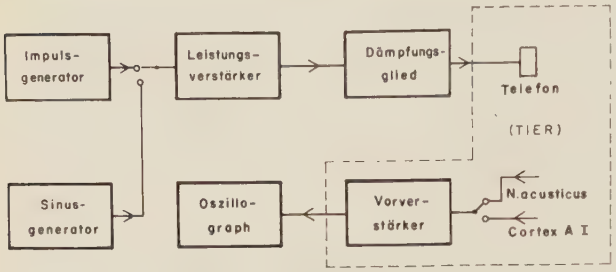

Abb. 1 Versuchsanordnung.

Die Prüfung der CM erstreckte sich auf die Frequenzen 1000, 2000 und 3000 Hz, jeweils in 10-dB-Stufen unter maximaler Intensität, definiert mit 5 Volt am Lautsprecher.

Zur Identifizierung der NAP wurde die zeitliche Latenz zum Reiz, die in ihrer Größe intensitätsabhängig ist *(Rosenblith)*, und die Adaptationsfähigkeit bei höherer rr und höherer Lautstärke verwendet, zur Abgrenzung gegen CM und Artefakte.

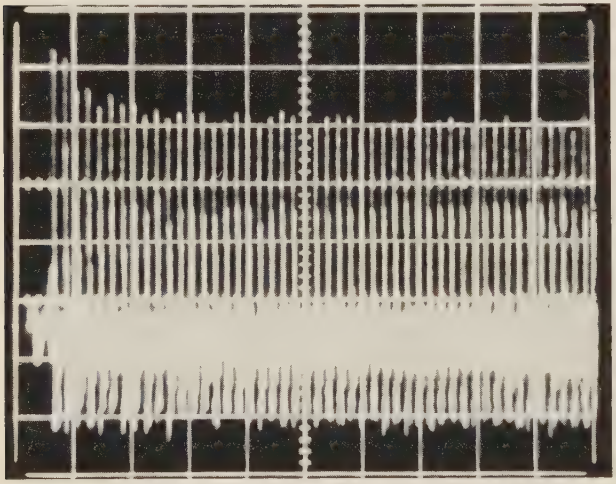

Abb. 2 Hüllkurvenschreibung von normalen NAP des N. acusticus; es ist deutlich das Absinken der Potentiale vom dynamischen Einschaltwert zum SS erkennbar. Reizfolgefrequenz rr 100, max. Lautstärke (5 V am Lautsprecher) Tier A 847.

Schwierigkeiten ergaben sich manchmal bei der Darstellung der Hirnpotentiale durch die große Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Temperaturschwankungen, die sich in kleineren Grenzen nicht immer vermeiden ließen. Es kam dadurch gelegentlich zu kleineren Amplitudenverlusten; dieser Fehler wurde jedoch im Ergebnis durch weitgehende Mittelwertsbildung eliminiert. Außerdem spielt für die Amplitudenhöhe sowie das Adaptationsverhalten auch die Narkosetiefe eine wesentliche Rolle *(Keidel)*; eine exakte Kontrolle gleichbleibender Narkosetiefe ist aber leider experimentell nicht möglich. Anhaltsweise wurde deshalb das Ausmaß der Spontanaktivität des ZNS, das der Narkosetiefe in gewissen Grenzen parallel liegt, beobachtet. Eine weitere experimentelle Schwierigkeit stellte die große Streubreite der zentralen Potentiale dar, bei der ja noch zusätzlich eine periodische Schwankung wie erwähnt auftritt. Durch Ausmessung aller photographierten Potentiale einer Hüllkurve und Mitteilung dieser Werte wurde auch diese Fehlerquelle ausgeschaltet.

Auswertung

Zur Auswertung wurden die von den oszillographierten Vorgängen gemachten Photos mit einem Projektor an die Wand geworfen und dort mit einem Maßstab, der die elektronische Vergrößerung sowie die optische Projektionsvergrößerung genau berücksichtigte, ausgemessen. Dabei wurde von den Hüllkurven der NAP und der zentralen Potentiale der Einschaltwert, d. h. der dynamische Wert, sowie jeweils 20 Werte im adaptierten, gleich ss-Zustand, gemessen, aus denen dann jeweils der ss-Wert gemittelt wurde. In der Peripherie wurde dabei nur die positive Potentialrichtung gemessen, im Zentrum nur der negative Anteil, entsprechend den Untersuchungen von *Rosenblith*, der nur für diese Anteile des Potentials eine ausreichende Intensitätsabhängigkeit fand. Unter Mittelwertsbildung der einzelnen Versuche wurde durch Auftragen der verschiedenen Lautstärken und zugehörigen rr und Verbinden der Punkte gleicher rr in einem Koordinatenschema, auf dessen Abszisse die Lautstärke in dB, auf dessen Ordinate die Amplitudenhöhe in Mikrovolt aufgetragen ist, der periphere bzw. zentrale Adaptationsfächer gewonnen. Außerdem wurde die Amplitudenhöhe der CM gemessen.

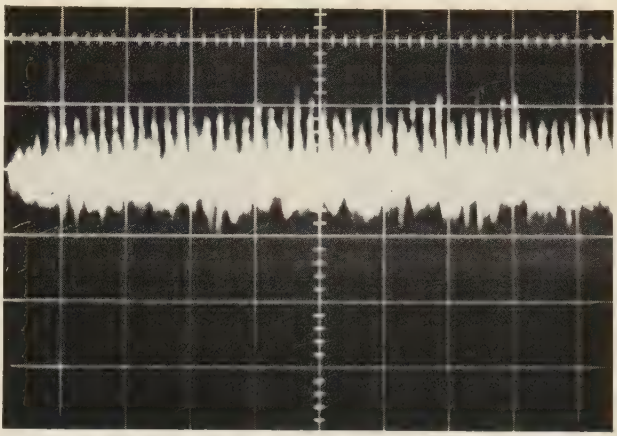

Abb. 3 Hüllkurven der NAP des N. acusticus nach 10×150 mg/kg Kanamycin. Reizfolgefrequenz rr 100, max. Lautstärke (5 V am Lautsprecher), Tier A 860. Die elektronische Verstärkung ist 2,5fach größer als bei der in Abb. 2 dargestellten Normalhüllkurve. Unter Berücksichtigung der vermehrten Verstärkung erkennt man, daß die Potentialhöhe weitgehend abgenommen hat; das relative Ausmaß der Adaptation ist jedoch nicht wesentlich von der Norm verschieden.

Medikamentöse Versuchsvorbereitung

Zur Beantwortung der oben erwähnten Fragestellung dieser Arbeit war es zuerst nötig, diese Vorgänge an normalen Vergleichstieren darzustellen. Nach obiger Methode wurden diese Werte dann an 7 Normaltieren gewonnen und gemittelt. Anschließend wurde bei

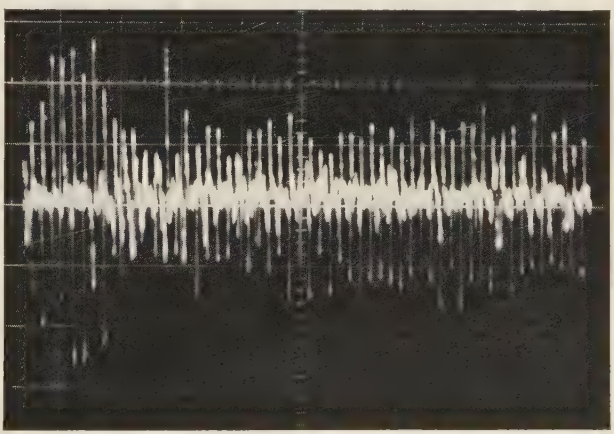

Abb. 4 Hüllkurve von normalen zentralen Hörrindenpotentialen. Reizfolgefrequenz rr 10/sec, max. Intensität (5 V am Lautsprecher), elektronische Verstärkung wie in Abb. 2, Zeitablenkung gegenüber Abb. 2 und 3 um Faktor 10 verlängert. Tier A 872. Zwischen dynamischem und statischem Wert herrscht ein großer Abstand.

einer weiteren Serie von Tieren in Anlehnung an die Literatur bei 7 Tieren über 15 Tage 200 mg/kg Kanamycinsulfat s. c. gespritz und die Tiere nach dieser Vorbereitung der Untersuchung zugeführt. Da dadurch, wie später geschildert wird, aber nicht zu brauchbaren Ergebnissen zu kommen war, wurde die Dosis auf 150 mg/kg Körpergewicht Kanamycinsulfat an 8 bzw. 10 Tagen herabgesetzt. Durchschnittlich 1 Tag nach Gabe der letzten Dosis wurden die Tiere der elektrophysiologischen Untersuchung zugeführt.

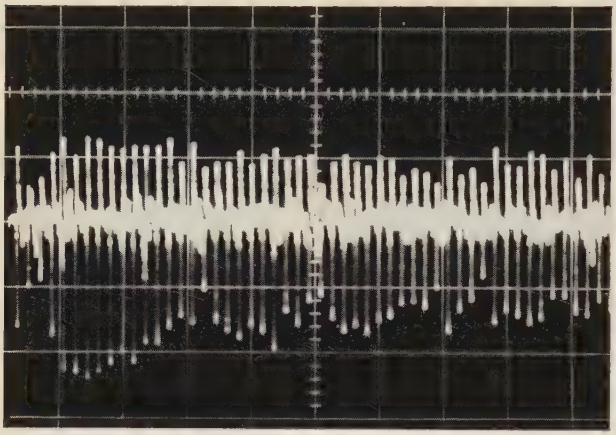

Abb. 5 Hüllkurve der zentralen Hörrindenpotentiale rr 10/sec, max. Intensität (5 V am Lautsprecher), nach 10 × 150 mg/kg Kanamycin. Verstärkung und Zeitablenkung wie Abb. 4. Tier A 864. Auf Kosten des dynamischen Wertes ist der Abstand zwischen dynamischem und statischem Wert gesenkt worden.

Ergebnisse

Zuerst werden normale Meßwerte an 7 unbehandelten Tieren gewonnen. Bild 6 zeigt den ausgewerteten normalen Adaptationsfächer.

Anschließend findet man an den über 15 Tage mit 200 mg/kg Körpergewicht Kanamycin behandelten Tieren klinisch um den 10. Tag einen Verlust des *Preyer*schen Ohrmuschelreflexes, ab 12. Tag starke ataktische Erscheinungen. Bei der elektrophysiologischen Untersuchung sind weder peripher noch zentral irgendwelche Potentiale zu gewinnen. Es besteht also nach 15tägiger Medikation mit 200 mg/kg völlige Taubheit.

Bei der zweiten Serie – es erhielten 10 Tiere 150 mg/kg Kanamycin an 10 Tagen – fand sich klinisch zwischen dem 8. und 10. Tag ein Verschwinden des *Preyer*schen Ohrmuschelreflexes. Bei der elektrophysiologischen Untersuchung waren die CM bis auf 1 Tier bei allen Tieren nicht mehr darstellbar. Bei diesem einen Tier erreichten sie nur eine geringe Amplitude und verschwanden schon nach 10 dB Abschwächung der maximalen Lautstärke. Die Amplituden der Summen-NAP sind stark herabgesetzt (Bild 3), die Potentiale differieren von der Norm nach statistischer Mittelung um ein Vielfaches der 3-Sigmen-Grenze, sind also signifikant verschieden von den Normpotentialen gleicher Intensität. Bei der Ableitung fällt außerdem eine vermehrte Anfälligkeit der Potentiale gegen äußere Einflüsse wie Auskühlung und Austrocknung auf, was sich in einem Absinken der Amplitudenhöhe bei entsprechender Schädigung und Wiederanstieg nach Beseitigung der Noxe zeigt. Die meßbare Schwelle ist um 40 dB erhöht, der Hörbereich entsprechend verkürzt.

Der periphere Adaptationsfächer (Abb. 7) zeigt an allen Kurven des Fächers eine im Vergleich zum Normfächer im selben Intensitätsbereich verminderte Steilheit; die Abszissenhöhe ist entsprechend der niedrigen Amplitude stark herabgesetzt. Das Aus-

maß der Adaptation ist absolut vermindert, entspricht aber im relativen Ausmaß (ausgedrückt durch Angabe der ss-Größe in % des dynamischen Wertes) dem der zugehörigen Intensität des Normaladaptationsfächers. Entsprechend der Schwellenerhöhung ist der Adaptationsfächer verkürzt.

Die Prüfung der zentralen evoked potentials erbrachte eine Senkung der dynamischen Potentialhöhe im Bereich höherer Intensitäten (Abb. 5), wobei meist die 3-Sigmen-Grenze zur Norm eingehalten ist, bei verschiedenen Werten jedoch entsprechend der großen zentralen Streubreite nur die 2-Sigmen-Grenze. In Schwellennähe entsprechen die Potentiale in etwa der Norm. Der Adaptationsfächer zeigt eine Abflachung aller Kurven (Abb. 8 und 9). Insbesondere die ss-Kurven zeigen praktisch keinen Amplitudengewinn, selbst nicht bei maximalem Intensitätszuwachs; dagegen ist bei der dynamischen Kurve der Amplitudenzuwachs bei Intensitätszuwachs bei Intensitätsvermehrung nur im Bereich niedriger Schallstärken verringert, während er im Bereich großer Schallstärke in etwa der Norm entspricht. Die Amplituden bei Schwelle haben dabei etwa den gleichen Ausschlag wie die zugehörigen Normamplituden, lediglich ist die meßbare Schwelle um 10 dB angehoben und entsprechend der Fächer um 10 dB verkürzt. Die Veränderungen des Adaptationsfächers liegen im allgemeinen um die 3-Sigmen-Grenze von der Norm unterschieden.

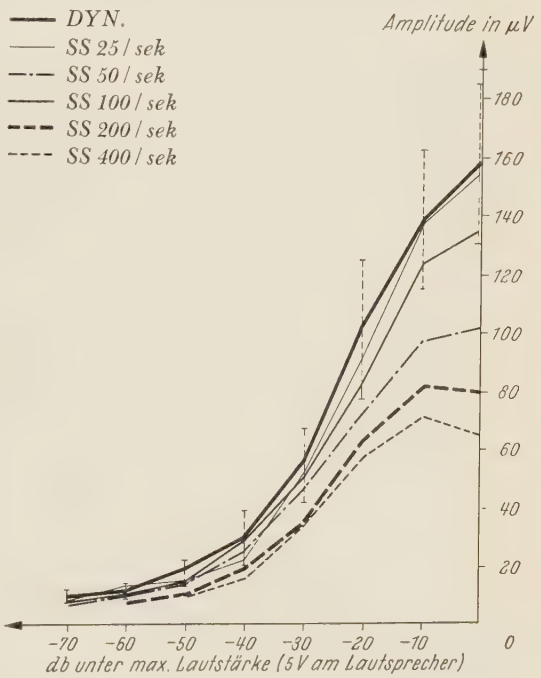

Abb. 6 Normaler peripherer Adaptationsfächer der NAP des N. acusticus (Mittelwerte) mit 3-Sigmen-Grenze. Die Ordinate gibt die Amplitudenhöhe der NAP bei verschiedenen Reizfolgefrequenzen an, auf der Abszisse ist die zugehörige Lautstärke in dB unter max. Lautstärke aufgetragen. Die Abnahme des statischen Wertes mit zunehmender Impulsfolgefrequenz ist deutlich zu erkennen.

Die Abflachung der Kurven bewirkt eine vermehrte Adaptationszunahme im hohen Intensitätsbereich im Vergleich zur Norm, wo außerdem die Adaptationszunahme stark von der rr abhängt, eine Erscheinung, die nach Kanamycinbehandlung nicht mehr auftritt. Zwischen rr 5 und rr 10 tritt außerdem eine Vermehrung der Adaptation ein, wodurch der Kurvenabstand vergrößert ist.

Diskussion

In Übereinstimmung mit der Literatur zeigen die Versuche, daß die CM auf Kanamycinschäden empfindlicher sind als die NAP und zuerst schwinden. Da die CM ein

Potential der Innenohrhaarzellen sind, ist gezeigt, daß dort zuerst Schäden auftreten. Die Minderung der Amplitude der Summen-NAP hat deshalb wohl hauptsächlich ihren Ursprung in Veränderungen des Sinneszellstoffwechsels. Die histologisch von *Hawkins* nachgewiesenen Veränderungen am Nervus acusticus traten erst nach Degeneration des Cortiorgans auf und sind deshalb hier wohl ohne stärkeren Einfluß auf die Veränderung der NAP. Wie einleitend erwähnt, ist für die Häufigkeit der Auslösung eines Einzel-NAP das hypothetische Generatorpotential der Sinneszelle entscheidend, das sich nach *Rankes* Theorie als Resultante eines Bildungs- und Rückbildungsstoffwechsels darstellt – zeitlich durch initiales Fehlen des Rückbildungsstoffwechsels mit einem initialen Overshoot gekennzeichnet. Aus dem Bild der Adaptationsfächer läßt sich deshalb herleiten, daß bei einer durch Kanamycin erzeugten Hörschädigung sowohl Bildungs- wie Rückbildungsstoffwechsel von Erregersubstanz in der Sinneszelle in Mitleidenschaft gezogen sind, da lediglich eine starke Verminderung der Amplitudenhöhe, nicht jedoch eine Verschiebung der Relation von dynamischem zu statischem Wert im Vergleich zu gleichen Normwerten aufgetreten ist.

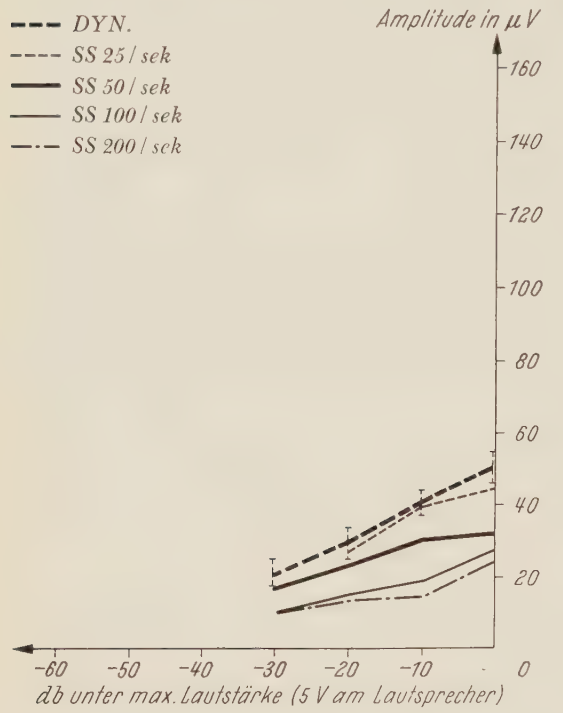

Abb. 7 Adaptationsfächer der SAP des N. acusticus nach Kanamycinbehandlung (10 × 150 mg/kg) (Mittelwerte) mit 3-Sigmen-Grenze. Im Vergleich zur Norm (Abb. 6) fällt die verminderte Amplitude auf; weiterhin ist die Sicherheit der Kurve herabgesetzt. Das relative Ausmaß der Adaptation ist nicht wesentlich verändert.

Vergleicht man allerdings nicht das Ausmaß der Adaptation mit der gleichen Normschallstärken, sondern betrachtet das Ausmaß der Adaptation bei gleicher Amplitude der dynamischen Werte von Kanamycinkurve und Normkurve, was bei der Normkurve bei 20–30 dB Intensitätsminderung der Fall ist, so ist für diese Amplitudenhöhe nach Kanamycin die Adaptation vermehrt. Dieser Adapatationsvermehrung entspräche, sofern eine derart einfache Korrelation gemacht werden kann, der Zustand des Recruitments nach der *Ranke*schen Auffassung, daß durch vermehrte Adaptation die Unterschiedsschwelle für Schallstärkenänderungen herabgesetzt ist. In den vorliegenden Kurven ist dieser Effekt vermehrten Adaptationsausmaßes allerdings nicht sehr ausgeprägt und entspricht damit wohl den *Hawkins*schen Ergebnissen, der nach Kanamycinschäden beim Men-

schen kein sicheres Recruitment finden konnte. In Übereinstimmung mit der Literatur ist also durch diese Veränderungen der Adaptationsfächer ein peripherer Schaden gesichert.

Zu der geschilderten Schwellenerhöhung können verschiedene Ursachen als Erklärung herangezogen werden. 1. kann es zu einem Ausfall einer schwellenempfindlichen Sinneszellpopulation kommen, wie von *Keidel* für SM-Schäden in Übereinstimmung mit der *Davis*schen Duplizitätsfunktion der beiden Sinneszellpopulationen vermutet, 2. kann diese Tatsache auch durch Stoffwechselverlangsamung in allen Zellen ohne Ausfall einer bestimmten Zellart bedingt sein. Die vorliegenden Ergebnisse ermöglichen hierüber keine eindeutige Entscheidung.

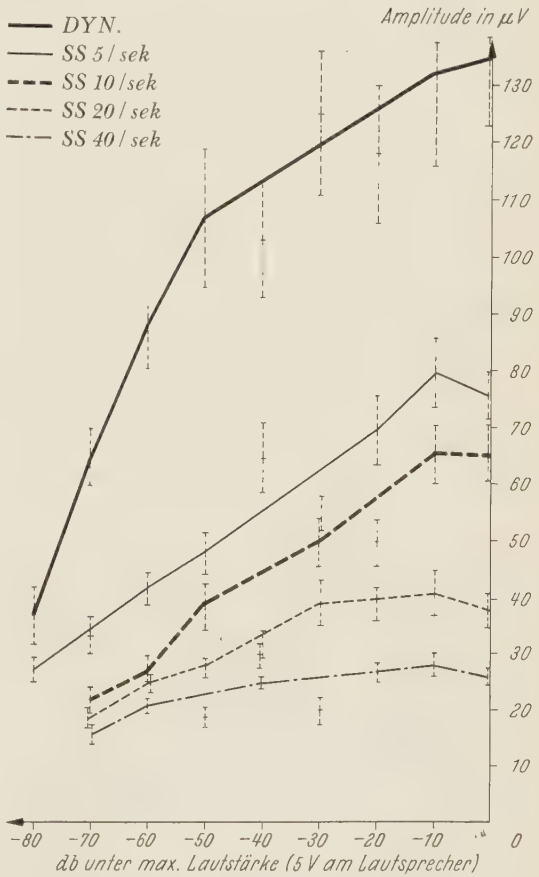

Abb. 8 Normaler Adaptationsfächer der zentralen evoked potentials der Hörrinde. Die Ordinate gibt die Amplitude der Potentiale wieder, die Abszisse die zugehörige Lautstärke. Weiterer Parameter ist die Reizfolgefrequenz.

Die Betrachtung der zentralen Adaptationsfächer zeigt eine statistisch gesicherte Änderung im Vergleich zur Norm. Da diese Änderung der Adaptationsfächer schon bei rr eintritt, bei denen die Peripherie noch nicht adaptiert, also ein peripherer Einfluß auf die Adaptation durch Änderung der einkommenden Information durch Adaptation nicht vorhanden ist, ist somit sicher zu sagen, daß auch im zentralen Bereich Kanamycinschäden liegen, die die Stoffwechselvorgänge bei der Adaptation beeinflussen. Somit ist funktionell der Beweis für zentrale Schäden erbracht, wie sie von *Hawkins, Rossi, Lagler* u. a. teils auf der Grundlage histologischer Untersuchungen angenommen wurden. Dadurch, daß diese Schäden durch Veränderungen im Adaptationsverhalten zum Ausdruck kommen, das sicher von der Peripherie unabhängig ist, wird der rein zentrale Schaden deutlich herausgehoben. Diese Schäden, die durch die Adaptationsstörung zum Ausdruck kommen, liegen sicher nicht nur in der Rinde, sondern auch in tieferen Schichten, von denen aus die Adaptation auch gesteuert wird. Vermutlich ist der

Bildungsstoffwechsel von Erregungssubstanz an den die Adaptation auslösenden Zellen mehr gestört als der Rückbildungsstoffwechsel, wozu die vermehrte Adaptation Hinweise gibt. Für eine weitergehende Störung des Bildungsstoffwechsels spricht auch der vergrößerte Abstand der Kurven rr 5 und rr 10. Durch häufigeres Eintreffen der Reize ist dabei die negative Phase, die bei einem verhinderten Bildungsstoffwechsel vertieft und verlängert sein muß, stärker wirksam als normal für das durch den neuen Reiz aufgebaute Membranpotential. Es kommt also als Erfolg davon zu einem niedrigeren ss. Ein weiterer Hinweis auf die Störung des Bildungsstoffwechsels ist die Flachheit der ss-Kurven. Der Rückbildungsstoffwechsel, den man als unempfindlicher ansehen kann, steigt demnach mit der Intensität fast normal, während der Zuwachs des Bildungsstoffwechsels demgegenüber wesentlich zurückbleibt.

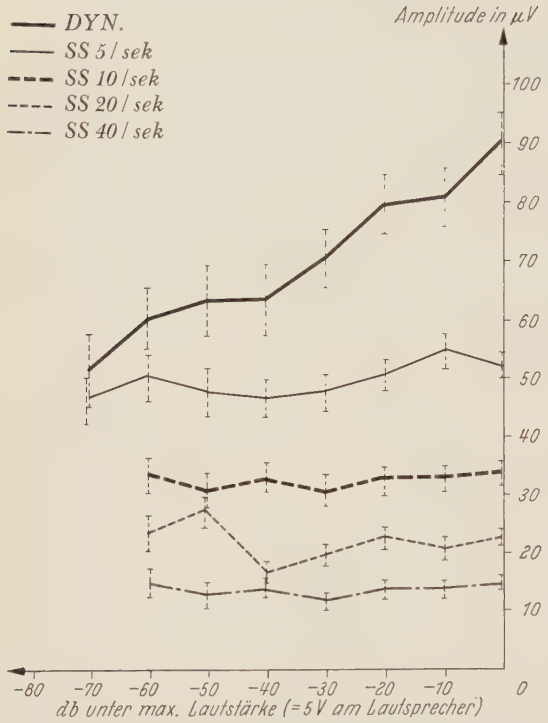

Abb. 9 Adaptationsfächer der zentralen evoked potentials der Hörrinde nach Kanamycin (10×150 mg/kg). Es fallen das verminderte Adaptationsausmaß sowie der fehlende Amplitudenzuwachs der statischen Kurven bei Lautstärkezuwachs auf.

Mit der *Ranke*schen Deutung der Adaptation läßt sich somit eine gute Ausdeutung der Veränderungen durch Annahme eines Bildungs- und Rückbildungsstoffwechsels geben. Zugleich ist damit aber auch ein experimenteller Hinweis für die Gültigkeit der *Ranke*schen Theorie erbracht.

Die in der Literatur geäußerte Vermutung von zentralen *und* peripheren Schäden nach Kanamycin erscheint aufgrund dieser Untersuchungen der Funktion der Organe gesichert.

Zusammenfassung

1. An 15 mit Dial (0,5 ccm/kg Körpergewicht) narkotisierten Katzen wurden nach Präparation und Eröffnung der Bulla mastoidea die Summenaktionspotentiale des N. acusticus, der Reizfolgestrom (CM_1), und nach Spaltung der Dura nach operativer Freilegung von der Hörrinde des Gyrus temporalis superior nach Reizung mit Clicks die evoked potentials abgeleitet.
2. Unter Verwendung der Impulsfolgefrequenzen lassen sich auf diese Weise periphere (vom N. acusticus) und zentrale (von der Hörrinde, wobei die Größe der 1. Phase des Potentials als Funktion der Reizstärke aufgefaßt wird) Intensitätsfunktionen messen,

die um so flacher verlaufen, je höher die Impulsfolgefrequenz ist („peripherer und zentraler Adaptationsfächer").

3. Die Adaptationsfächer, die bei normalen Tieren registriert worden sind, wurden durch Gaben von 10 × 150 mg/kg Kanamycinsulfat s. c. in charakteristischer Weise verändert und die Abweichungen von den Normfächern gemessen und statistisch zumeist mit der 3-Sigmen-Grenze (stets 2-Sigmen-Grenze) gesichert.
4. Sowohl an den peripheren wie an den zentralen Adaptationsfächern treten unter Kanamycineinwirkung typische Veränderungen auf; der Adaptationszeitgang beider Registrierorte wird also unabhängig von den Schwellenänderungen durch langdauernde Kanamycineinwirkung signifikant beeinflußt.
5. Es wurden auch zentral allein unter Reizparameterbedingungen, bei denen die periphere Schädigung nicht meßbar war, Schädigungen beobachtet. In der Regel jedoch waren periphere und zentrale Veränderungen der Adaptionsfächer in systematischer Weise korreliert.
6. Hieraus kann geschlossen werden, daß das Kanamycin im Bereich der Hörbahn sowohl periphere wie zentrale Störungen hervorruft.
7. Die Meßergebnisse lassen sich gut mit der *Ranke*schen Adaptationshypothese in Einklang bringen.

Summary

1. 15 cats were anaesthetised with Dial (0.5 ml/kg bodyweight) and after opening the mastoid bulla measurements were made of the summated action potentials of the acoustic nerve, the electrical potentials after stimulation (CM_1) and the evoked potentials from the exposed auditory cortex of the temporal gyrus after stimulation with clicks.
2. Using the consequential impulse frequencies, the intensity functions are measured peripherally (from the acoustic nerve) and centrally (from the auditory cortex, where the site of first phase of the potential corresponds to the intensity of the stimulus). The intensity curves are the flatter, the higher the frequencies of impulses ("peripheral and central adaptation curve").
3. The adaptation curves recorded in normal animals showed characteristic changes after doses of 10 × 150 mg/kg Kanamycin sulphate s. c. The deviation from the normal were measured and statistically analysed mostly to the limit of 3-sigmas (2 sigma limit throughout).
4. Typical changes occur in both the peripheral and the central adaptation curves under the influence of Kanamycin. The adaptation time in both situations is thus significantly affected by prolonged administration of Kanamycin irrespective of changes in threshold.
5. Parametric stimulation also showed purely central damage, while no peripheral damage could be detected. As a rule, however, the peripheral and central changes in the adaptation curve were systematically correlated.
6. It is concluded that Kanamycin causes both peripheral and central disturbances in the auditory pathway.
7. The measurements fit in well with *Ranke's* hypothesis of adaptation.

Résumé

Après dissection et ouverture de la bulle mastoidienne chez 15 chats anestésiés par Dial (0,5 ccm/kg de poids), l'auteur a dérivé les potentiels d'action sommaires du N. acoustique, le potentiel d'une série d'excitations (CM_1), et les «evoked potentials» consécutifs à l'excitation du centre acoustique cortical. Sa technique lui a permis de mesurer des intensités périphériques

(N. acoustique) et centrales (centre cortical) en modulant la fréquence des excitations (éventail d'adaptation périphérique et central). A la suite de l'application de 10 fois 150 mg de sulfate de Kanamycine par kg, ces éventails d'adaptation se trouvaient modifiés de façon caractéristique, ce qui amène l'auteur à conclure que la Kanamycine provoque des troubles périphériques et centraux au niveau de la voie acoustique. Ses résultats correspondent à l'hypothèse d'adaptation de *Ranke*.

Resumen

1. Se procedio a medir los potenciales de sumación del nervio acústico tras de aplicar la corriente de acción (CM_1) y tras la incisión quirúrgica de la dura para poner al descubierto el area acústica del girus temporalis superior. Se exitó con clicks y se midió los potenciales evocados. Para este experimento se usaron 15 gatos anestesiados con Dial ($^1/_2$ cc por kilo de peso): Se preparó y se abrió la bula mastoidea para aplicar los electrodos al nervio acústico.
2. Usando impulsos de frecuenseguida se puede medir las funciones de intensidad periféricas y centrales; periférico, vale decir del nervio acústico y centrales aquellas de la corteza auditiva, de esta manera se mide la fase del potencial en función de la intensidad de la exitación. Esta funcione de intensidad será tanto más aplanadas mientras más altos sean los impulsos de frecuencia. (Haces de adaptación periféricos y centrales.
3. Los haces de adaptación que han sido registrados en los animales normales fueron alterados por la administración de dosis de 10 por 150 milígramos por kilo de peso de sulfato de Kamamicina de una manera característica. Se midió la desviación de la normal y se la estudió estadisticamente.
4. El tiempo de adaptación de ambos lugares de exitación es independiente de los umbrales de alteración es manifiestamente alterado tras la administraprolongada de Kamamicina.
5. Tambien se exitó centralmente bajo condiciones paramétricas en las que la exitación periférica no se podia medir y se observaron alteraciones. En general habia correlación entre los haces de adaptación por exitación periférica o central.
6. Se puede por ende concluir que la Kamamicina daña tanto periféricamente como centralmente.
7. Las medidas obtenidas calzan con las hipótesis de adapción de *Ranke*.

Literatur

1 *Berg, K.:* The toxic effect of streptomycin on the vestibular and cochlear apparatus. An experimental study on cats. Acta oto-laryng. (Stockh.) 97 (1951), 1

2 *Caussé, R., J. Gondet, B. Vallencien:* Action de la streptomycine sur les cellules ciliées des organes vestibulaires de la souris. C. R. Soc. Biol. (Paris) 144 (1949), 619

3 *Christensen, E., H. Hertz, N. Riskaer, G. Vraa-Jensen:* Experiments of the neurotoxic effect of Streptomycin. Acta oto-laryng. (Stockh.) 95 (1950), 165

4 *Courvoisier, S., O. Leau:* Study of the onset of deafness in rats treated with Streptomycin, dihydrostreptomycin and neomycin. Antibiot. and Chemother. 6 (1956), 411

5 *Davis, H., B. H. Deatherage, B. Rosenblut, C. Fernandez, R. Kimura, C. A. Smith:* Modification of cochlear potentials produced streptomycin poinsoning and extensive venous obstruction. Laryngoscope (St. Louis) 68 (1958), 596

6 *Eckel, W., K. Altenburger:* Die Streptomycinschäden des Ohres. Hals-, Nasen- u. Ohrenkunde, Heft 11. A. Barth, Leipzig 1960

7 *Fowler, E. P., E. Seligmann:* Otic complications of streptomycin therapy. A preliminary report. J. Amer. med. Ass. 133 (1947), 87

8 *Gourevitch, G., M. H. Hack, J. E. Hawkins, jr.:* Auditory thresholds in the rat measured by an operand technique. Science 131 (1960), 1046

9 *Hawkins jr., Ph. D.:* Antibiotics and the inner ear. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 4 (1959), 206

10 *Hawkins jr., Ph. D.:* The ototoxicity of kanamycin. Ann. Otol. (St. Louis) 68 (1959), 698

11 *Hawkins jr., Ph. D., N. J. Rahway, M. H. Lurie:* The ototoxity of streptomycin. Ann. Otol. (St. Louis) 61 (1952), 789

12 *Hinshaw, H. C., W. H. Feldman:* Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis. A preliminary report. Proc. Mayo Clin. 20 (1945), 313

13 *Keidel, W. D., U. O. Keidel, N. Y.-S. Kiang, L. S. Frishkopf:* Time course of adaptation of evoked responses from cats somesthetic and auditory systems. Quarterly report, Mass. Inst. Technol. R L E January 1958, 121

14 *Keidel, W. D.:* Neuere Ergebnisse der Elektrophysiologie des Hörens. In: Schubert, K.: Theorie und Praxis der Hörgeräteanpassung. G. Thieme, Stuttgart 1960

15 *Keidel, W. D., U. O. Keidel, M. E. Wigand:* Zur zentralnervösen Informationsverarbeitung beim binauralen Hören der Katze. Pflügers Arch. ges. Physiol. 270 (1960), 347

16 *Keidel, W. D., U. O. Keidel, M. E. Wigand:* Adaptation loss or gain of sensory information. Principles of sensory communication 1960, 319

17 *Keidel, W. D., U. O. Keidel, N. Y.-S. Kiang:* Peripheral and cortical responses to mechanical stimulation of the cats vibrissae. Arch. int. Physiol. Biochem. 68 (1960), 241

18 *Keidel, W. D.:* Rankes Adaptationstheorie. Biol. Zbl. 112 (1961), 411

19 *Lagler, G., F. Osterloh, H. Mückter:* Zur Pharmakologie von Kanamycin. Med. Welt 29/30 (1960), 1518

20 *MacNichol, E. F., R. L. Ratliff, H. K. Hartline:* zit. nach MacNichol, E. F.: Visual receptors as biological transducers. In: Grenell, R. G.: Molecular Structure and functional activity of nerve cells. Amer. Institute of biological sciences. Washington 1960

21 *Magoun, H. W.:* Brain stem and higher onters, in Nerve impulse. Trans. of the fifth conf. Josaiah Macy, New York 1954, 11

22 *Meyer zum Gottesberge, A.:* Zur Physiologie der Haarzellen. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 155 (1948), 308

23 *Molitor, H., O. E. Graessle, S. Kuna, Ch. W. Musheit, R. H. Silber:* Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin. J. Pharmacol. exp. Ther. 86 (1946), 151

24 *Montandon, A.:* L'atteinte des fonctions cochleovestibulaires dans le traitement par la streptomycine. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 63 (1949), 405

25 *Morikubo, Y.:* Bacteriological studies and Kanamycin. II. Inhibition of bactericidal effect of kanamycin by egg yolk. J. Antibiot. (Tokyo) 11 (1958), 181

26 *Mückter, H.:* Zur Pharmakologie der basischen Streptomyces-Antibiotika. Antibiot et Chemother. (Basel) 9 (1961)

27 *Neumann, G., K. Neubert:* Die Sensularien des Innenohres unter Einwirkung von Streptomycin. Arzneimittel-Forsch. 8 (1958), 63

28 *Osterberg, A. C., J. J. Oleson, N. N. Yuda, C. E. Rauh, H. G. Parr, L. W. Will:* Cochlear, vestibular and acute toxicity of streptomycin and dihydrostreptomycinpanthothenate salts. Antibiot. Ann. (1956/57), 564

29 *Ranke, O. F., H. Lullies:* Gehör, Stimme, Sprache. In: *Trendelenburg, W.* und *E. Schütz:* Lehrbuch der Physiologie. J. Springer, Berlin 1953.

30 *Riskaer, N., E. Christensen, P. V. Petersen, H. Weidmann:* The ototoxicity of neomycin. Acta otolaryng. (Stockh.) 46 (1956), 137

31 *Rosenblith, W. A.:* Electrical responses from the auditory nervous system. Ann. Otol. (St. Louis) 63 (1954), 839

32 *Rossi, G., A. Olivieri, A. Gay:* Lé azione del solfato di streptomycina e del glucuronato del streptomycina sul comportamento funzionale e sull'aspetto morfologico degli apparati cocleo-vestibulari e rilieri sull' attivita antibatterca dei due sali in vitro e in vivo. Minerva otorinolaring. 7 (1957), 248

33 *Rubin, A., J. Winston, H. M. Rubin, L. Berwick:* The vestibular responses to turning with nomograms for the detecture of streptomycin and other drugs toxicities. and for prediction of the normal variation of nystagmus and vertigo. Ann. Otol. (St. Louis) 60 (1951), 102

34 *Rüedi, L., W. Furrer, F. Escher, F. Lüthy:* Toxische Wirkungen des Streptomycins. Acta oto-laryng. (Stockh.) 78 (1949), 66

35 *Rüedi, L., W. Furrer, K. Graf, F. Lüthy, G. Nager, B. Tschirren:* Weitere Befunde über die toxische Wirkung von Streptomycin und Chinin auf das Gehörorgan des Meerschweinchens. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 3/4 (1951), 276

36 *Tyberghein, J.:* Influence of some streptomyces Antibiotics on the cochlear microphonics in the guinea pig. Acta oto-laryngol. (Stockh.) 171 (1962)

37 *Umezawa, H., M. Ueda, K. Maeda, K. Yagishita, S. Kondo, Y. Okani, R. Utahara, Y. Osato, K. Nitta, T. Takeuchi:* J. Antibiot. (Tokyo) 10 (1957), 181

38 *Winston, J., F. H. Lewey, A. Parenteau, P. A. Marden, F. B. Cramer:* An experimental study of the toxic effect of streptomycin on the vestibular apparatus of the cat. Ann. Otol. (St. Louis) 57 (1948), 738

Anschrift des Verfassers: Dr. med. Jürgen Theissing, Erlangen, Am Meilwald 27

Lebenslauf

Am 22. April 1938 wurde ich, Jürgen Theissing, als Sohn des Arztes und späteren ordentlichen Professors der Medizin Dr. Gerhard Theissing und seiner Ehefrau Dr. Grete, geborene Schlicker, in Ludwigshafen am Rhein geboren. Hier besuchte ich die Volksschule und das staatliche Altsprachliche Gymnasium, an dem ich im Frühjahr 1956 das Abitur ablegte. Anschließend studierte ich an den Universitäten Tübingen, Heidelberg, Innsbruck, Mainz und Erlangen Medizin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im SS 1958 an der Universität Heidelberg mit der Zensur sehr gut, das ärztliche Staatsexamen im Januar 1962 an der Universität Erlangen mit der Zensur sehr gut. Seit April 1962 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen tätig.